

ENGLISH ABSTRACT FOR SU1238732

1 / 1 WPAT - ©The Thomson Corp.

Derwent Accession :

1983-56711K [24]

CPI Accession :

C1983-055068

Title :

Alpha-2 antagonist compsn. contg. 3-benzazepine cpd. esp. for reducing intra-ocular pressure and blood pressure

Derwent Class :

B02

Patent Assignee :

(SMIK) SMITHKLINE BECKMAN CORP

Inventor :

DEMARINIS RM; HIEBLE JP; MATTHEWS WD

Nbr of Patents :

19

Nbr of Countries :

27

Patent Number :

EP--80779 A 19830608 DW1983-24 Eng 29p *

AP: 1982EP-0201507 19821129

JP58092616 A 19830602 DW1983-28 Jpn

AP: 1982JP-0201817 19821116

AU8290172 A 19820602 DW1983-29 Eng

AP: 1982AU-0090172 19821104

NO8203990 A 19830620 DW1983-31 Nor

AP: 1982NO-0003990 19821126

FI8203715 A 19830729 DW1983-36 Fin

AP: 1982FI-0003715 19821101

DK8204931 A 19830801 DW1983-37 Dan

AP: 1982DK-0004931 19821105

HUT027615 T 19831028 DW1983-49 Hun

PT--75838 A 19831207 DW1984-02 Por

AP: 1982PT-0075838 19821112

ZA8207887 A 19831018 DW1984-05 Eng

AP: 1982ZA-0007887 19821028

DD-205896 A 19840111 DW1984-19 Ger

AP: 1982DD-0245313 19821129

US4465677 A 19840814 DW1984-35 Eng

AP: 1982US-0398015 19820714

CS8208075 A 19840717 DW1984-40 Cze

ES8405769 A 19841001 DW1984-49 Spa

AP: 1982ES-0517697 19821126

RO--85262 A 19841030 DW1985-18 Rum

AP: 1982RO-0109135 19821125

EP--80779 B 19860716 DW1986-29 Eng

AP: 1982EP-0201507 19821129

DE3272044 G 19860821 DW1986-35 Ger

CA1214165 A 19861118 DW1986-51 Eng
AP: 1982CA-0414027 19821022

SU1238732 A 19860615 DW1987-05 Rus
AP: 1982SU-3513948 19821125

IL--67092 A 19870916 DW1987-47 Eng
AP: 1982IL-0067092 19821027

Priority Number :

1982EP-0305361 19821008; 1981US-0325249 19811127; 1982US-0398015 19820714

Intl Patent Class :

C07D-223/16; A61K-031/33; A61K-031/55; A61P-025/02; A61P-027/02;
A61P-027/06; A61P-009/12; C07D-233/00; C07D-233/16; C07D-223/00;
A61K-000/00; A61P-025/00; A61P-027/00; A61P-009/00; C07C-000/00;
C07D-000/00

Advanced IPC (V8) :

C07D-223/16 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/33 [2006-01 A - I R - -];
A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
A61P-025/02 [2006-01 A L I R - -]; A61P-027/02 [2006-01 A L I R - -];
A61P-027/06 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -];
C07D-223/16 [2006-01 A - I R - -]; C07D-233/00 [2006-01 A - I R - -];
C07D-233/16 [2006-01 A - I R - -]

Core IPC (V8) :

C07D-223/00 [2006 C F I R - -]; A61K-000/00 [2006 S - I R - -];
A61K-031/33 [2006 C - I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
A61K-031/55 [2006 C - I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -];
C07C-000/00 [2006 S - I R - -]; C07D-000/00 [2006 S - I R - -];
C07D-223/00 [2006 C - I R - -]; C07D-233/00 [2006 C - I R - -]

US Patent Class :

514213000 540594000

Designated States :

EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract :

EP--80779 A

An alpha-2 antagonist compsn. comprises a carrier and a 3-benzazepine
cpd. of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addn. salt.
(R is 1-3C alkyl or allyl. X is halo). Most pref. (I) is 6-chloro
-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1H-benzazepine (Ia) used as its
hydrochloride salt. Esp. (I) are used to reduce intraocular pressure
(treatment of glaucoma); as cardiovascular agents (treatment of
congestive heart failure, angina pectoris and thrombosis) and as
antihypertensives. They have no direct effect on pupil size and no
effect on heart rate or blood pressure in normotensive subjects.

Manual Codes :

CPI: B06-D04 B12-E01 B12-F01 B12-F02 B12-F05 B12-H02 B12-L04

Update Basic :

1983-24

Update Equiv. :

1983-28; 1983-29; 1983-31; 1983-36; 1983-37; 1983-49; 1984-02; 1984-05;
1984-19; 1984-35; 1984-40; 1984-49; 1985-18; 1986-29; 1986-35; 1986-51;
1987-05; 1987-47



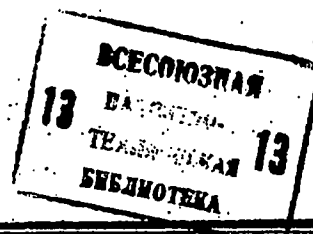
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1238732** **A3**

(51) 4 C 07 D 223/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 3513948/23-04

(22) 25.11.82

(31) 325249

(32) 27.11.81

(33) US

(46) 15.06.86. Бюл. № 22

(71) Смитклайн Бекмэн Корпорейшн (US)

(72) Роберт Майкл Демаринис, Джэкоб

Пол Хибл и Вильям Дэвид Мэтьюс (US)

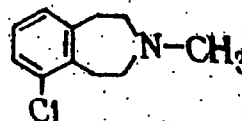
(53) 547.891.2.07(088.8)

(56) Патент США № 3752892,

кл. 424-244, 1973.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-ХЛОР-3-МЕТИЛ-
-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-3-БЕНЗАЗЕПИНА
ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА

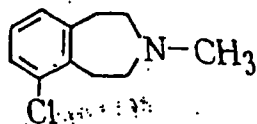
(57) Способ получения 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, отличающийся тем, что 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-1-метилбензолэтанамин подвергают циклизации в расплаве хлористого алюминия и хлористого аммония при 175°C с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде гидрохлорида.

(19) **SU** (11) **1238732** **A3**

Изобретение относится к получению нового соединения, а именно 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, обладающих антигипертензивным действием.

Цель изобретения — разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример. Смесь 125 г (0,73 моль) 0-хлорфенилуксусной кислоты, 155 г (1,3 моль) тионилхлорида и 2-3 капли диметилформамида в 1500 мл толуола перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Толуол выпаривают при пониженном давлении до получения масла, которое растворяют в 200 мл метиленхлорида. Этот продукт по каплям добавляют к раствору 165 г (2,2 моль) N-метиламиноэтанола в 1 л метиленхлорида. После завершения добавления раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический раствор промывают водой, разбавленной соляной кислотой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до получения 2-хлор-N-(2-оксиэтил)-N-метилбензол-ацетамидов в виде твердого кристаллического вещества с т. пл. 77°C.

К 400 мл 1 М раствора борана в тетрагидрофуране по каплям добавляют раствор 43 г вышеуказанного амида в 350 мл тетрагидрофурана со скоростью, достаточной для поддержания медленного кипения с обратным холодильником. После завершения добавления раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают в ледяной бане и тщательно обрабатывают разбавленной соляной кислотой для разложения избытка борана. Основную часть растворителя удаляют в вакууме и остаток нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подщелачивают, добавляя 40%-ную гидроокись натрия и экстрагируя эфиром. Объединенные щелочные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым

натрием, сушат и выпаривают до получения 2-[(2-хлорфенил)]этил(метиламино)этанола.

Суспензию 36 г (0,173 моль) пятихлористого фосфора в 300 мл метиленхлорида обрабатывают по каплям раствором 37 г (0,173 моль) 2-(2-хлорфенил)этил(метиламино)этанола в 150 мл метиленхлорида. После завершения добавления полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, выпаривают досуха и разделяют между разбавленной соляной кислотой и эфиром. Водный слой подщелачивают, добавляют 10%-ную гидроокись натрия и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и фильтруют. В результате добавления насыщенного раствора эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который выделяют фильтрованием, промывают эфиром и сушат до получения 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-1-метилбензолэтанамингидрохлорида с т. пл. 110°C.

К смеси 41,5 г (0,155 моль) вышеуказанного хлорэтанамингидрохлорида и 6,26 г (0,117 моль) аммонийхлорида добавляют 41 г безводного хлористого алюминия. Реакционная смесь становится гомогенной, расплавляется и выделяется тепло. Смесь помещают в масляную баню, которую нагревают до 175°C и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество (20 г) хлористого алюминия и полученную смесь нагревают еще 30 мин. Добавляют окончательную порцию (41 г) хлористого алюминия и реакционную смесь нагревают 20 ч. Охлаждают ее до 140°C и выливают в 3 л ледяной воды, содержащей 300 мл концентрированной соляной кислоты, и перемешивают в течение 15 мин. 60 г натрийкалийтетрата добавляют и перемешивают до получения раствора. Его подщелачивают 40%-ной гидроокисью натрия, дважды экстрагируют эфиром и объединенные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым натрием, высушивают и уменьшают объем наполовину. После добавления раствора насыщенного эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который собирают, промывают эфиром и высушивают до получения белого твердого продукта.

После кристаллизации из смеси метанол - этилацетат получают 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепин-гидрохлорид с т. пл. 268-170°C.

Антигипертензивная активность полученного соединения продемонстрирована *in vivo* следующим образом.

Самцов крыс (весом 300-450 г) анестезировали брезиталом натрия, в бедренную вену и артерию вводили канюли. Канюли вводили подкожно для того, чтобы они находились в спинно-крестцовой области с каждой стороны, и закрепляли на месте деревянными зажимами. Этим крысам давали возможность прийти в сознание после того, как их помещали в небольшую клетку для животных. Артериальную канюлю соединяли с датчиком для постоянной записи кровяного давления и сердечных сокращений. Препараты вводили либо орально через *gavage* или внутривенно через канюлю в бедренную вену со скоростью 0,06 мл/мин.

Описанный тест проводят как на крысах с нормальным, так и с повышенным давлением. ДОСА-солью гипертензивных крыс подготавливают из самцов крыс. Крыс в возрасте приблизительно шесть недель слегка анестезировали эфиром и подкожно имплантировали 25 мг таблетки деоксикортикостеронацетата в левую спинно-крестцовую область. Спустя шесть дней вто-

рую таблетку имплантировали в правую спинно-крестцовую область. Крыс держали на нормальном лабораторном рационе, однако вместо воды давали пить 1%-ный солевой раствор. Крыс выдерживали на солевой питьевой воде в течение 22-24 дней.

В табл. 1 приведены результаты воздействия 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление после внутривенного введения как нормотензивным так и гипертензивным крысам.

Данные табл. 1 показывают, что хотя 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепин оказывает незначительное воздействие на диастолическое кровяное давление у нормотензивных крыс, он приводит к заметному снижению диастолического кровяного давления как у ДОСА-солью гипертензивных, так и спонтанно гипертензивных крыс. Кроме того, сравнение 0,5 и 1,0 мг/кг доз показывает, что антигипертензивное действие связано с дозой.

Действие орального введения 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление у ДОСА-солью гипертензивных крыс также было определено.

В табл. 2 приведены результаты этого теста.

Т а б л и ц а 1

Тип крыс	Диастолическое кровяное давление, мм рт. ст.		
	До введения препарата	Снижение КД при введении внутривенно препарата, мг/кг	
		0,5	1,0
Нормотензивные (контроль) (Sprague-Dawley) n=4	95±7	6±2	13±1
Гипертензивные DOCA-Salt (n=4)	135±5	27±3	33±4
Нормотензивные (контроль) (Wistar-Kyoto) n=4	115±3	7±3	10±2
Спонтанно гипертензивные (n=7)	167±3	33±7	46±2

П р и м е ч а н и е. n - количество крыс.

Т а б л и ц а 2

Доза (орально), мг/кг	Среднее артериальное давление, ммрт. ст.		Снижение КД, мм рт. ст.
	До введения препарата	После вве- дения пре- парата	
2	148+11	131+2	17+3
5	160+7	127+5	35+4
10	167+8	99+4	68+8

Редактор Н. Кистулинец Составитель И. Бочарова
Техред И. Верес Корректор М. Пожо

Заказ 3311/61 Тираж 379 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

ENGLISH ABSTRACT FOR SU1238732

1 / 1 WPAT - ©The Thomson Corp.

Derwent Accession :

1983-56711K [24]

CPI Accession :

C1983-055068

Title :

Alpha-2 antagonist compsn. contg. 3-benzazepine cpd. esp. for reducing intra-ocular pressure and blood pressure

Derwent Class :

B02

Patent Assignee :

(SMIK) SMITHKLINE BECKMAN CORP

Inventor :

DEMARINIS RM; HIEBLE JP; MATTHEWS WD

Nbr of Patents :

19

Nbr of Countries :

27

Patent Number :

EP--80779 A 19830608 DW1983-24 Eng 29p *

AP: 1982EP-0201507 19821129

JP58092616 A 19830602 DW1983-28 Jpn

AP: 1982JP-0201817 19821116

AU8290172 A 19820602 DW1983-29 Eng

AP: 1982AU-0090172 19821104

NO8203990 A 19830620 DW1983-31 Nor

AP: 1982NO-0003990 19821126

FI8203715 A 19830729 DW1983-36 Fin

AP: 1982FI-0003715 19821101

DK8204931 A 19830801 DW1983-37 Dan

AP: 1982DK-0004931 19821105

HUT027615 T 19831028 DW1983-49 Hun

PT--75838 A 19831207 DW1984-02 Por

AP: 1982PT-0075838 19821112

ZA8207887 A 19831018 DW1984-05 Eng

AP: 1982ZA-0007887 19821028

DD-205896 A 19840111 DW1984-19 Ger

AP: 1982DD-0245313 19821129

US4465677 A 19840814 DW1984-35 Eng

AP: 1982US-0398015 19820714

CS8208075 A 19840717 DW1984-40 Cze

ES8405769 A 19841001 DW1984-49 Spa

AP: 1982ES-0517697 19821126

RO--85262 A 19841030 DW1985-18 Rum

AP: 1982RO-0109135 19821125

EP--80779 B 19860716 DW1986-29 Eng

AP: 1982EP-0201507 19821129

DE3272044 G 19860821 DW1986-35 Ger

CA1214165 A 19861118 DW1986-51 Eng
AP: 1982CA-0414027 19821022

SU1238732 A 19860615 DW1987-05 Rus
AP: 1982SU-3513948 19821125

IL--67092 A 19870916 DW1987-47 Eng
AP: 1982IL-0067092 19821027

Priority Number :

1982EP-0305361 19821008; 1981US-0325249 19811127; 1982US-0398015 19820714

Intl Patent Class :

C07D-223/16; A61K-031/33; A61K-031/55; A61P-025/02; A61P-027/02;
A61P-027/06; A61P-009/12; C07D-233/00; C07D-233/16; C07D-223/00;
A61K-000/00; A61P-025/00; A61P-027/00; A61P-009/00; C07C-000/00;
C07D-000/00

Advanced IPC (V8) :

C07D-223/16 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/33 [2006-01 A - I R - -];
A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
A61P-025/02 [2006-01 A L I R - -]; A61P-027/02 [2006-01 A L I R - -];
A61P-027/06 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -];
C07D-223/16 [2006-01 A - I R - -]; C07D-233/00 [2006-01 A - I R - -];
C07D-233/16 [2006-01 A - I R - -]

Core IPC (V8) :

C07D-223/00 [2006 C F I R - -]; A61K-000/00 [2006 S - I R - -];
A61K-031/33 [2006 C - I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
A61K-031/55 [2006 C - I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -];
C07C-000/00 [2006 S - I R - -]; C07D-000/00 [2006 S - I R - -];
C07D-223/00 [2006 C - I R - -]; C07D-233/00 [2006 C - I R - -]

US Patent Class :

514213000 540594000

Designated States :

EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract :

EP--80779 A

An alpha-2 antagonist compsn. comprises a carrier and a 3-benzazepine
cpd. of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addn. salt.
(R is 1-3C alkyl or allyl. X is halo). Most pref. (I) is 6-chloro
-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1H-benzazepine (Ia) used as its
hydrochloride salt. Esp. (I) are used to reduce intraocular pressure
(treatment of glaucoma); as cardiovascular agents (treatment of
congestive heart failure, angina pectoris and thrombosis) and as
antihypertensives. They have no direct effect on pupil size and no
effect on heart rate or blood pressure in normotensive subjects.

Manual Codes :

CPI: B06-D04 B12-E01 B12-F01 B12-F02 B12-F05 B12-H02 B12-L04

Update Basic :

1983-24

Update Equiv. :

1983-28; 1983-29; 1983-31; 1983-36; 1983-37; 1983-49; 1984-02; 1984-05;
1984-19; 1984-35; 1984-40; 1984-49; 1985-18; 1986-29; 1986-35; 1986-51;
1987-05; 1987-47